



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：楊淑瑜

總編輯：鮑俊蓓

執行編輯：葉馨智

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2783

創刊：94 年 03 月 15 日

110 年 02 月第 191 期

本期專題

1. 新藥介紹：brexpiprazole (Rexulti®)
2. 轉移性乳癌治療新藥：abemaciclib
3. 藥物安全資訊：使用 colchicine 導致嚴重不良反應

新藥介紹：brexpiprazole (Rexulti®)

撰稿：李美珊總藥師；校稿：方喬玲主任

壹、前言

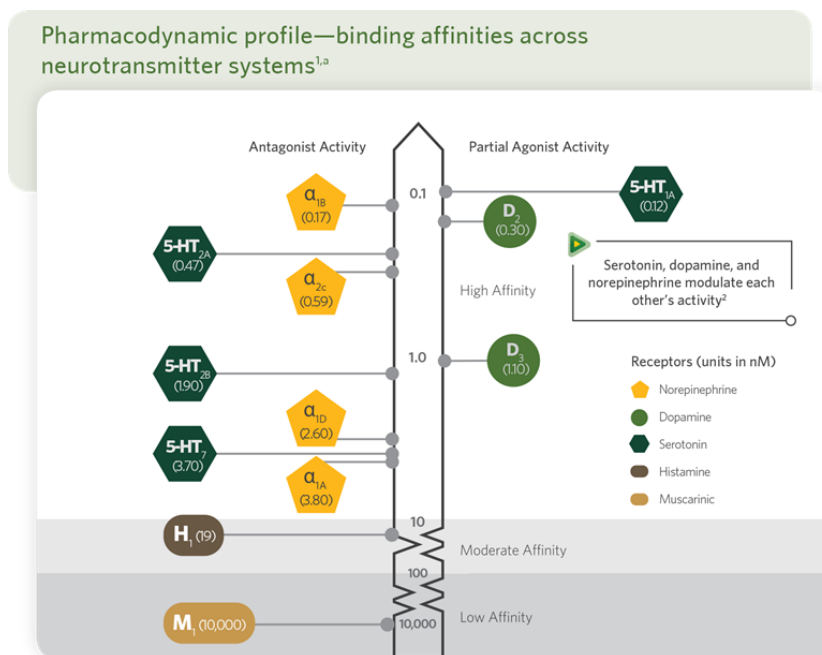
Schizophrenia 過去在醫界以精神分裂症為名，精神與分裂的字眼，讓大眾普遍對這類病人產生偏見、誤解與自動貼上高危險性等標籤，導致患者就醫的意願被影響，不利疾病控制。然而，隨著社會與醫療的進步，2014 年正名為思覺失調症後，讓社會更清楚這個疾病的特性。文獻指出，思覺失調症在台灣的盛行率約為 3%，男女罹病比例相當¹，致病機轉迄今未明，研究發現與多種神經傳導系統相關，且病人有較高的機率會出現負向症狀，諸如憂鬱、焦慮、物質濫用或甚至自殺傾向²，因此，妥適的治療與追蹤對於疾病穩定相當重要。

思覺失調症的治療藥物主要以抗精神病藥物 (antipsychotics) 為主，自 1950 年的第一代藥物 chlorpromazine 發展迄今，已有較少副作用的第二代抗精神病藥物可選用，其中 brexpiprazole 成分的 Rexulti® 於 2018 年 3 月衛福部食藥署核定用於思覺失調症，並於 2020 年 1 月修改健保給付條件。

貳、機轉與適應症

Brexpiprazole 為第二代抗精神病藥物，對於思覺失調的治療機轉尚未確定，目前已知其具備血清素 5HT1A 和多巴胺 D2 受體的部分致效活性；其中對血清素 5HT2A 的拮抗效果，使得錐體外症候群的副作用相較第一代抗精神病藥物少 (圖一)³。

綜觀所有第二代的抗精神病藥物，aripiprazole 因為和 brexpiprazole 結構近似，在臨床應用上常被拿來比較。Aripiprazole 和 brexpiprazole 同樣是具備 D2 受體的部分致效劑，2016 年一篇回溯文獻指出，兩者都是非典型抗精神病藥和輔助抗憂鬱的治療藥物，但尚未有試驗直接比較兩者的差異⁴。從藥理作用來說，brexpiprazole 的 D2 致效弱於 aripiprazole，故有較少的內在活性(intrinsic activity)，但 5HT_{2A}、5HT_{1A} 和 alpha 1B 的受器親和都高於 aripiprazole⁴，也因為這樣的差異，brexpiprazole 提升了服藥後的耐受性，與較少出見靜坐不能與錐體外症候群等副作用。



圖一、Brexpiprazole 與各受器親和活性示意圖³

衛福部食藥署核准的適應症為思覺失調症，成人起始劑量為第 1 至 4 日，每日一次，每次 1mg，第 5 日開始可上調至 2mg，並依據病人反應，在第 8 日將劑量調整至上限的 4mg，與食物可併服，對於特殊族群的使用建議，如下表列（表一）。

表一、Brexpiprazole 使用於特殊族群建議

| 族群 | 建議劑量 | 備註 |
|-----------|-----------------------------|--|
| 中重度肝功能不良者 | ≤3mg/日 | Child-Pugh score ≥7 |
| 腎功能不良者 | ≤3mg/日 | 肌酸酐廓清率 < 60ml/min |
| 孕婦/哺乳 | 無相關安全性資料 | 第三期的暴露恐增加新生兒錐體外症候群等不良反應風險 |
| 兒童 | 無相關安全性資料 | - |
| 老年人 | 從最低劑量開始，≤3mg/日 ⁵ | 不建議用於失智症相關的精神病治療，尚缺乏此族群大型 RCT 證明安全與有效性 |

參、藥物動力學^{6,7}

本藥單次劑量投與後 4 小時可達最高血中濃度，身體可用率為 95%。食物不會顯著影響 C_{max} 與 AUC。與血漿蛋白和 alpha 1 糖蛋白有超過 99% 的結合率，且不受 warfarin、diazepam 或 digoxin 影響。V_d 為 1.56 +/- 0.42 L/kg，服用後 10 至 12 日會達到血中穩定濃度。

Brexpiprazole 在體內以 CYP 3A4 及 CYP 2D6 代謝，代謝物 DM-3411 無活性。有 46% 由糞便排除（14% 為原型態），25% 由腎臟排除（<1% 為原型態），口服清除率為 19.8 ml/hr/kg，主成分排除半衰期為 91 小時。

肆、交互作用^{6,7}

Brexpiprazole 因與 CYP 3A4 和 2D6 酵素有關，統整主要之交互作用如表二。Brexpiprazole 不應與 metoclopramide 併用，應選用其他的腸胃止吐劑。另外併用不同程度的 CYP3A4、2D6 抑制劑時須評估劑量上的調整，尤其 ketoconazole、clarithromycin、itraconazole、quinidine、bupropion、fluoxetine 等強效抑制劑。和食物則須留意葡萄柚可能因增加 brexpiprazole 濃度而提高副作用發生的風險。

表二、Brexpiprazole 主要之交互作用

| 併用藥物 | 等級 | 文獻 | 說明 |
|---|----|----|-------------------------------------|
| 藥物藥物交互作用 | | | |
| Metoclopramide | 禁忌 | 一般 | 增加錐體外症候群與抗精神病藥物惡性症候群的風險 |
| 中度 CYP 3A4 抑制劑： Erythromycin, verapamil, diltiazem, fluconazole, aprepitant, imatinib, fosaprepitant, dronedarone, atazanavir, letemovir | 嚴重 | 一般 | 增加主成分的濃度 |
| 中度 CYP 2D6 抑制劑： Terbinafine, cinacalcet, duloxetine | 嚴重 | 一般 | 延緩主成分代謝而增加體內停留時間與濃度的暴露，從而增加副作用發生的可能 |
| 強效 CYP 3A4 抑制劑： Ketoconazole, clarithromycin, itraconazole, nefazodone, saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, voriconazole, lopinavir, telithromycin, conivaptan, posaconazole, boceprevir, telaprevir | 嚴重 | 一般 | 延緩主成分代謝而增加體內停留時間與濃度的暴露，從而增加副作用發生的可能 |
| 強效 CYP 2D6 抑制劑： Quinidine, bupropion, fluoxetine, paroxetine | 嚴重 | 一般 | 延緩主成分代謝而增加體內停留時間與濃度的暴露，從而增加副作用發生的可能 |
| 強效 CYP 3A4 誘導劑： Phenytoin, carbamazepine, rifampin, fosphenytoin, St john's wort | 嚴重 | 一般 | 增加主成分代謝而降低主成分體內濃度而影響療效 |
| 藥物食物交互作用 | | | |
| 葡萄柚 | 嚴重 | 一般 | 延緩主成分代謝而增加體內停留時間與濃度的暴露，從而增加副作用發生的可能 |

Brexpiprazole 依併用藥物特性之劑量調整建議方式，如表三說明。此外，當合併使用 dextromethorphan (CYP 2D6 代謝)、lovastatin (CYP 3A4 代謝)、bupropion (CYP 2B6 代謝)、rosuvastatin (以 breast cancer resistance protein, BCRP 為傳輸蛋白)，或 fexofenadine (以 p-glycoprotein 為傳輸蛋白) 者皆不需調整劑量。

表三、Brexpiprazole 依併用藥物特性之劑量調整建議

| 併用藥物種類 | Brexpiprazole 劑量調整 |
|--------------------------------------|-----------------------|
| 強效 CYP2D6 或 CYP 3A4 抑制劑 | 給與一般劑量的一半 |
| 強效/中效的 CYP2D6 抑制劑併用強效/中效的 CYP3A4 抑制劑 | 給與一般劑量的四分之一 |
| 強效 CYP3A4 誘導劑 | 以 1-2 週的時間給與 2 倍的一般劑量 |

伍、藥物比較^{6,7}

Brexpiprazole 和本院其他第二代抗精神病藥物的基本比較如表四。Brexpiprazole 半衰期長，成人建議日極量不超過 4mg，老年人劑量不建議超過 3mg，並應密切留意療效與副作用。

表四、本院現存第二代抗精神病藥物比較

| 成分 | 日劑量 | 劑量調整 | 半衰期 | 主要代謝 | 備註 |
|---------------|----------------------|--------|---------|-----------------------------------|---------------------|
| Aripiprazole | 10-15mg 極量 30mg | 無 | 75-94hr | CYP 2D6、 3A4，有活性代謝物 | 日劑量 2-5mg 即可增加抗憂鬱效果 |
| Brexpiprazole | 0.5-4mg 極量 4mg | 肝腎功能 | 91hr | CYP 2D6、 3A4 | 無 |
| Clozapine | 25-600mg 極量 900mg | 肝腎功能 | 12hr | CYP1A2 及 UGT-glucuronidation | 緩慢調整劑量並留意副作用 |
| Lurasidone | 40-80mg 極量 160mg | 肝腎功能 | 29-37hr | CYP 3A4，有活性代謝物 | 需與食物併服 |
| Olanzapine | 5-20mg 極量 30mg | 肝功能 | 30-38hr | CYP 1A2 及 UGT-glucuronidation | 無 |
| Paliperidone | 6-12mg 極量 12mg | 腎功能與老人 | 23hr | 尿液原型排除 | 錠劑須整粒吞服 |
| Quetiapine | 50-800mg 極量 800mg | 肝功能 | 6-12hr | CYP 3A4 | 緩慢調整劑量並留意副作用 |
| Risperidone | 1-6mg 極量 8mg | 肝腎功能 | 20hr | CYP2D6 及 P-glycoprotein，有活性代謝物 | 無 |
| Ziprasidone | 40-160mg 極量 160mg | 肝功能 | 口服 7hr | CYP 3A4 | 無 |

陸、不良反應及副作用

彙整第二代抗精神病藥物的常見不良反應（表五）⁸，Brexpiprazole 對體重、血糖、泌乳素等相較其他同類藥物影響小，不過仍要留意鎮靜、膽固醇數值及靜坐不能的副作用。臨床對於第二代抗精神病藥物的研究發現，接受此類藥物相較安慰劑用於老年失智引起的精神問題，使用 10 周恐增加死亡率。無獨有偶，隨機研究也發現和安慰劑相較，brexpiprazole 也可能包括增加這類病人腦血管如中風的發生率⁵。

表五、本院第二代抗精神病藥物不良反應整理

| | Aripiprazole | Brexpiprazole | Clozapine | Lurasidone | Olanzapine | Paliperidone | Quetiapine | Risperidone | Ziprasidone |
|--------|--------------|---------------|-----------|------------|------------|--------------|------------|-------------|-------------|
| 體重增加 | + | + | +++ | + | +++ | ++ | ++ | ++ | + |
| 血糖異常 | + | + | +++ | ++ | +++ | + | ++ | ++ | + |
| 高血脂 | + | ++ | +++ | ++ | +++ | ++ | +++ | + | + |
| 靜坐不能 | ++ | ++ | + | ++ | ++ | ++ | + | ++ | ++ |
| 帕金森症候群 | + | + | + | ++ | ++ | ++ | + | ++ | + |

| | Aripiprazole | Brexpiprazole | Clozapine | Lurasidone | Olanzapine | Paliperidone | Quetiapine | Risperidone | Ziprasidone |
|---------|--------------|---------------|-----------|------------|------------|--------------|------------|-------------|-------------|
| 肌張力不全 | + | + | + | ++ | + | ++ | + | ++ | + |
| 遲發性運動障礙 | + | + | + | ++ | + | ++ | + | ++ | + |
| 泌乳素上升 | + | + | + | + | ++ | +++ | + | +++ | ++ |
| 鎮靜 | + | ++ | +++ | ++ | +++ | + | +++ | ++ | ++ |
| 抗膽鹼 | + | + | +++ | + | ++ | + | ++ | + | + |
| 姿態性低血壓 | + | + | +++ | + | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| QTc 延長 | - | - | ++ | - | ++ | + | ++ | ++ | +++ |

備註：加號標記（+）代表該項目明顯程度多寡。

柒、總結

Brexpiprazole 目前已在本院開始使用，使用前須評估病人之臨床整體評估表（clinical global impression, CGI）分數，並在 6-8 周後再次評估療效。對於特殊族群的使用需留意適當性和劑量之調整，也須注意病人的併用藥物和觀察服藥後之疾病控制和不良反應。以現今社會對於思覺失調症的包容及同理，以及醫療技術的進步，有了 brexpiprazole 的加入，相信對病人而言，在治療上也多了一個較少副作用藥物的選擇。

捌、參考資料

1. 蔡妍妮。思覺失調症病人之個案分析：中高齡患者之社會支持與照護探討。身心障礙研究 2017;15(2):135-50。
2. Bernard AF. Schizophrenia in adults: Epidemiology and pathogenesis. UpToDate® ; 2020. Available from : https://www.uptodate.com/contents/schizophrenia-in-adults-epidemiology-and-pathogenesis?search=schizophrenia%20treatment&topicRef=14805&source=see_link#H31673348 Accessed 01/2021.
3. Maeda K, Sugino H, Akazawa H, et al. Brexpiprazole I: in vitro and in vivo characterization of a novel serotonin-dopamine activity modulator. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics 2014; 350(3):589-604.
4. Stahl SM. Mechanism of action of brexpiprazole: Comparison with aripiprazole. CNS spectrums 2016; 21:1-6.
5. Inada K, Yamada S, Akiyoshi H, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Brexpiprazole in Elderly Japanese Patients with Schizophrenia: A Subgroup Analysis of an Open-Label Study. Neuropsychiatric disease and treatment 2020; 16:2267-75.
6. Product information: REXULTI® (brexpiprazole) tablets. Available at

<https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D3.aspx?LicId=52027368> Accessed 01/2021.

7. Brexpiprazole: Micromedex® ; Available from :

<https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#> Accessed 01/2021.

8. Michael DJ. Second-generation antipsychotic medications: Pharmacology, administration, and side effects. UpToDate® ; 2020. Available from :

https://www.uptodate.com/contents/second-generation-antipsychotic-medications-pharmacology-administration-and-side-effects?search=Second%20generation%20antipsychotic%20drugs%20mechanism&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H191680213 Accessed 01/2021.

轉移性乳癌治療新藥：abemaciclib

撰稿：黃思敏藥師；校稿：鍾慧總藥師/官玫秀主任

壹、前言

根據世界衛生組織公布的 2020 全球癌症報告，乳癌首度超越肺癌，成為全世界最常見的癌症別，其中每四名確診癌症的女性中，就有一位是罹患乳癌¹。根據臺灣衛生福利部公布的 106 年癌症統計資料，十大癌症發生人數中，女性乳癌位於第三名，且與 105 年的資料相比，女性乳癌的標準化發生率的增加，位居所有癌症中最高，且以早期（0 或 1 期）乳癌為主，發生率的增加也可能與臺灣大力推動乳癌篩檢相關²。

根據（Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, EBCTCG）所作的統合性分析，蒐集 1985-2000 年間乳癌化學治療及賀爾蒙療法的隨機分配試驗，結果顯示這些藥物治療方法的介入，有助於延長病人存活率及降低 5 年腫瘤復發率³。然而，儘管乳癌早期篩檢及相關治療藥物，在近十幾年來有相當多的進展，但根據 Johnson et al. 所發表針對美國女性轉移性乳癌比例的研究⁴，結果顯示在 1976 至 2009 年間，美國年輕女性（25-39 歲）罹患轉移性乳癌的比例，以每年增加 2% 的趨勢上升，且具有統計顯著意義。轉移性乳癌的全身性化學治療選擇，根據 2020 美國 NCCN 乳癌治療指引⁵，除了考慮腫瘤大小及侵犯性等病理因素外，也需根據病患病理組織細胞的表現、基因型及停經與否等因素，來做為選擇藥物的依據。此外，新機轉的標靶藥物在近年來陸續推出，除了在治療惡性腫瘤療效上的效果外，相較於傳統全身性化學療法，副作用也相對降低，本篇將介紹細胞週期蛋白依賴性激酶 4/6 抑制劑（cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors, CDK 4/6 inhibitor）中的新藥 abemaciclib。

貳、乳癌類型和 CDK 4/6 抑制劑

乳癌依照病理組織細胞特性，可分為三種類型：第一種類型是雌激素受體陽性（estrogen receptors positive, ER+）；第二種類型是人類表皮生長因子受體 2 陽性（human epidermal growth factor receptor 2 positive, HER2+）；第三種類型則是前面兩種受體皆為陰性，且黃體素受體（progesteron receptor, PR）也為陰性，這類乳癌又稱為三陰性乳癌⁶。轉移性乳癌（metastatic breast cancer, MBC），是一種癌細胞已經從乳房擴散到身體其他部位的狀態，最常見轉移性乳癌亞型以荷爾蒙受體陽性（HR+），以及第二型人類表皮生長因子受體陰性（HER2-）為主，約佔所有病例的 60%。

細胞週期激酶（cyclin-dependent kinase 4/6, CDK 4/6）是促進細胞分裂週期的重要蛋白，CDK 4/6 抑制劑會抑制癌細胞分裂，藉由阻止視網膜母細胞瘤蛋白（retinoblastoma protein, RB）磷酸化，使細胞停留在合成前期（G1），進而因無法進行後續細胞週期而造成腫瘤細胞死亡。CDK 4/6 抑制劑的上市，對於接受過荷爾蒙療法，仍發生疾病惡化之乳癌病人而言，是治療選項的新一道曙光。CDK 4/6 抑制劑可與荷爾蒙療法結合使用，透過阻斷參與癌細胞生長的分子，而減緩癌細胞的擴散。美國食品藥物管理局（U.S. Food and Drug Administration, FDA）目前已經核准三項 CDK 4/6 抑制劑，分別為 palbociclib（Ibrance[®]）、ribociclib（Kisqali[®]）及 abemaciclib（Verzenio[®]），且皆已在台灣取得的藥品許可證。三項藥品使用方法皆為口服，

palbociclib 劑量為 125mg qd、ribociclib 劑量為 600mg qd，兩者都是服用三週後停藥一週，以 28 天為一個完整的治療週期；而 abemaciclib 劑量為 150 mg q12h，若單獨使用則為 200 mg q12h，療程連續使用不需停藥⁷。

參、藥物機轉

Abemaciclib 能藉由抑制視網膜母細胞瘤蛋白 (retinoblastoma protein, Rb) 的磷酸化，阻斷細胞週期從 G1 期進入 S 期，減少腫瘤細胞的增生，並造成細胞的衰老和凋亡，達到抑制腫瘤生長和縮小腫瘤體積之效。CDK 4/6 則是控制細胞生長和分裂速度的蛋白質，這些蛋白質在正常細胞和癌細胞中都可發現，在轉移性乳癌中，這些蛋白質會變得過度活躍，導致細胞無法控制地生長和分裂，使得癌症擴散。在體外試驗中，連續暴露於 abemaciclib 抑制了 Rb 磷酸化並阻斷從細胞週期的 G1 期進入 S 期，導致細胞衰老和細胞凋亡，而 abemaciclib 會抑制這些蛋白質，控制癌細胞使之變得不活躍甚至死亡。

Abemaciclib 是首款一天服用兩次的 CDK4/6 抑制劑，且可單獨使用於治療 HR+、HER2- 之轉移性乳癌。Abemaciclib 的結構與 ribociclib 和 palbociclib 不同，在酵素實驗 (enzymatic assays) 中，對 cyclin D1/CDK 4 和 cyclin D3/CDK 6 的抑制力也較 ribociclib 和 palbociclib 提高 14 倍。

肆、藥物動力學

Abemaciclib 平均絕對生體可用率為 45%，血漿蛋白結合率為 96.3%，與人類血漿蛋白、血清白蛋白及 α -1-酸性糖蛋白的結合，不受濃度影響。Abemaciclib 平均服用 8 小時後可達最高血中濃度，與高脂或高熱量食物併用，會增加藥物的吸收。肝臟代謝為 abemaciclib 清除的主要途徑，透過 CYP450 3A4 代謝成多種代謝產物，血漿清除半衰期平均值為 18.3 小時。主要以代謝物型態自糞便排除 (81%)，3% 自尿液排除⁸。

併用強中效的 CYP3A4 抑制劑或誘導劑，都會影響 abemaciclib 及其活性代謝產物的血漿濃度。併用 CYP3A4 抑制劑，可能會導致 abemaciclib 的血漿濃度上升，如 ketoconazole 會使 abemaciclib 的 AUC 增加最高達 16 倍；反之，併用 CYP3A4 誘導劑會使 abemaciclib 及其活性代謝產物的血漿濃度降低，進而可能導致其療效降低。因此，服用 abemaciclib 期間，應避免合併使用強中效的 CYP3A4 抑制劑或誘導劑，考慮替代藥物或進行藥物劑量調整，且病人於服用 abemaciclib 期間應避免食用葡萄柚製品。

伍、適應症和用法劑量

美國食品藥物管理局於 2017 年 9 月 28 日核准 abemaciclib (Verzenio[®]) 合併 fulvestrant 用於對荷爾蒙治療失敗之 HR+、HER2- 之進展性或轉移性乳癌。2018 年 2 月 26 日核准其併用芳香環轉化酶抑制劑 (aromatase inhibitor, AI)，用於 HR+、HER2- 之進展性或轉移性的停經後乳癌病人做為第一線荷爾蒙療法。而臺灣食品藥物管理署 (Taiwan Food and Drug Administration, TFDA) 也於 2019 年 5 月核准此藥，適應症為用於治療 HR+、HER2- 之晚期或轉移性乳癌。Abemaciclib 建議整粒吞服，不可咀嚼壓碎，可隨餐或空腹使用。如果病人服

用 abemaciclib 後嘔吐或漏服一劑藥物，請依照排定時間服用下一劑藥物。建議療程可分為合併療法或單獨療法⁹：

(一) 合併療法：

1. 併用芳香環酶抑制劑，例如：anastrozole, letrozole，可做為治療停經後荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性之晚期或轉移性乳癌婦女的第一線內分泌療法(endocrine-based therapy)。
2. 併用 fulvestrant，可治療荷爾蒙受體(HR)陽性、第二型人類表皮生長因子受體(HER2)陰性，且接受內分泌療法後疾病惡化之晚期或轉移性乳癌婦女。與 abemaciclib 併用時，fulvestrant 的建議劑量為於第 1、15 和 29 天給藥，每次 500 mg，之後則每月給藥一次。而接受 abemaciclib 與 fulvestrant 合併治療的停經前/前後(pre/perimenopausal)的婦女，應依據目前的臨床實務標準接受促性腺激素釋放激素致效劑(gonadotropin-releasing hormone agonist)治療。若與 fulvestrant 或芳香環酶抑制劑併用，abemaciclib 的藥品建議劑量為 150 mg，每日口服兩次。

(二) 單獨療法：單獨使用 abemaciclib 用於 HR+、HER2-，曾經接受過內分泌治療及於轉移後接受化學治療後，又發生疾病惡化之晚期或轉移性乳癌的成人病人。單獨使用時，Abemaciclib 的藥品建議劑量為 200 mg，每日口服兩次⁹。

陸、臨床試驗

(一) MONARCH-2 研究¹⁰：隨機雙盲第三期臨床試驗，共納入 669 位 HR+、HER2-的進展性乳癌病人，這群病人需對過去一年內的荷爾蒙療法無效，且病人過去不可接受超過一種荷爾蒙療法或是接受過任一種化學治療。病人隨機以 2：1 分成兩組，各接受 abemaciclib 150 mg bid，或安慰劑合併 fulvestrant 500 mg (n = 446：223) 的治療。結果顯示，追蹤中位數 19.5 個月，abemaciclib 合併 fulvestrant 組的無疾病存活期(progression free survival, PFS) 中位數，比單用 fulvestrant 顯著延長(16.4 個月 vs. 9.3 個月, HR= 0.553; 95 % CI：0.449-0.681, p<0.001)。另對於可測量病灶，abemaciclib 組的客觀緩解率(objective response rate, ORR) 也顯著優於對照組(48.1 % vs. 21.3 %, p<0.001)。

(二) MONARCH-3 研究¹¹：隨機雙盲第三期臨床試驗，納入 493 位 HR+、HER2-的進展性乳癌之停經後婦女，病人隨機以 2：1 分成兩組，各接受 abemaciclib 150 mg bid，或安慰劑合併非類固醇類芳香環酶抑制劑包括 1 mg anastrozole 或 2.5 mg letrozole(n = 328：165)。結果顯示，追蹤中位數 17.8 個月，abemaciclib 的 PFS 中位數顯著優於對照組(HR= 0.54; 95 % CI:0.41-0.72, p<0.000021)，且 ORR 也顯著優於對照組(48.2 % vs. 34.5 %, p<0.002)。依據 MONARCH 3 abemaciclib 加上 anastrozole 或 letrozole，做為晚期或轉移性乳癌的第一線治療，PFS 為 28.18 個月，對比單獨使用 anastrozole 或 letrozole 的 14.76 個月，多了 13.42 個月。

柒、不良反應與注意事項

CDK4/6 抑制劑是口服給藥，一般而言耐受性良好，常見的副作用包括嗜中性白血球降低、感染、腹瀉、噁心、疲勞等，但是都還在可處理的範圍內，整體來說相較於化學治療，

都屬於較輕微且是可逆性的，透過降低藥品劑量和支持性的治療，都可顯著改善。Abemaciclib 在 MONARCH-1、2、3 的臨床試驗中，¹⁰⁻¹² 受試者皆為 HR+, HER2- 轉移性乳癌，常見副作用有疲倦、頭痛、腹瀉、噁心、食慾不振等（表一）。腹瀉為常見的副作用，發生的時間為使用此藥的第一個月，視需要可使用止瀉藥品緩和症狀，但若造成病人脫水或有進一步感染時，必須先停藥或降低劑量。

Abemaciclib 另一個常見的副作用為嗜中性白血球低下，可能因此導致嚴重的感染，所以在治療前和治療期間，應常規檢查白血球數量。此外，abemaciclib 可能會導致罕見但嚴重的肺部炎症，包括間質性肺病和肺炎，或導致靜脈或肺部出現血塊。最後，Abemaciclib 可能會造成未出生嬰兒的傷害，因此在治療期間及末次服藥後至少 3 週內，應使用有效的節育措施，並請勿以母乳喂養，此外此藥也可能會影響男性的生育能力。

表一、Abemaciclib 於臨床試驗中的不良事件¹⁰⁻¹²

| 臨床試驗 | 試驗組治療 | 不良事件 | |
|-------------------------|--|---|---------------------------------|
| | | >30 % any grade | ≥20 % grade 3/4 |
| MONARCH-1 ¹² | Abemaciclib 200mg q12h monotherapy | 白細胞減少症 (91%)、腹瀉 (90%)、嗜中性白血球低下症 (88%)、貧血 (69%)、疲勞 (65%)、噁心 (64%)、食慾不振 (46%)、血小板減少症 (41%)、腹部痛 (39%)、嘔吐 (35%) | 白細胞減少症 (28%)、嗜中性白血球低下症 (27%)、腹瀉 |
| MONARCH-2 ¹⁰ | Abemaciclib 150 mg bid plus fulvestrant 500mg qd | 腹瀉 (86%)、嗜中性白血球低下症 (46%)、噁心 (45%)、疲勞 (40%)、腹部痛 (35%) | 嗜中性白血球低下症 (23.6%) |
| MONARCH-3 ¹¹ | Abemaciclib 150 mg bid plus 1 mg anastrozole or 2.5 mg letrozole | 腹瀉 (81.3%)、嗜中性白血球低下症 (41.3%)、疲勞 (40.1%)、感染與傳染 (39.1%)、噁心 (38.5%) | 嗜中性白血球低下症 (21.1%) |

捌、總結

荷爾蒙受體陽性的乳癌患者占有所有乳癌患者的 75%，對於已轉移之荷爾蒙受體陽性的乳癌病患而言，第一線荷爾蒙治療的反應率估計約 30%，但仍有 40% 的病患效果反應不佳，而 CDK 4/6 抑制劑可誘導細胞抑制來阻斷腫瘤細胞的增殖。CDK 4/6 抑制劑中，目前 palbociclib 和 ribociclib 已納入健保給付，但 abemaciclib 尚未納入。但有別於前面兩種上市的 CDK 4/6 抑制劑，abemaciclib 是第一款獲准可作為單獨療法之 CDK 4/6 抑制劑，臨床研究結果也顯示可延長無疾病惡化存活期及較輕微的副作用，同時能延緩化學治療介入的時間點，因此改變了荷爾蒙受體陽性乳癌的治療現況，進而提升病人的生活品質。現階段有關 CDK 4/6 抑制劑的臨床研究，主要針對停經後之晚期或轉移性的乳癌病人，未來可期待更多對於早期乳癌或停經前乳癌應用的研究。

玖、參考資料

1. GLOBOCAN 2020: New Global Cancer Data. Available at <https://www.uicc.org/news/globocan-2020-new-global-cancer-data>. Accessed 01/2021.
2. 新聞稿：衛生福利部公布癌症發生資料。 Available at <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=4141&pid=12682>. Accessed 01/2021.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365(9472):1687-717.
4. Rebecca HJ, Franklin LC, Archie B. Incidence of breast cancer with distant involvement among women in the United States, 1976 to 2009. *JAMA* 2013;309(12):1229.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]). Breast Cancer. Version 1.2021- January 15, 2021. Available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Accessed 01/2021.
6. Clinical management of potential toxicities and drug interactions related to cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in breast cancer: practical considerations and recommendations. *Oncologist* 2017; 22(9):1039-1048.
7. Dorota K. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in hormone receptor-positive early breast cancer: preliminary results and ongoing studies. *Breast Cancer* 2018; 25(5):506-516.
8. George WSJ, Masakazu T, Patrick N, et al. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35(25):2875-2884.
9. FDA Grants Priority Review for Lilly's Abemaciclib for the Treatment of Advanced BreastCancer. Available at https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208855s000lbl.pdf Accessed 01/2021.
10. George WSJ, Masakazu T, Patrick N, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor–Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy—MONARCH 2. *JAMA Oncol* 2019; 6(1):116-124.
11. Stephen J, Miguel M, Angelo DL, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2019; 5:5.
12. Maura ND, Sara MT, Hope SR, et al. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR +/-HER2 - Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23(17); 5218-24.

藥物安全資訊

使用 colchicine 導致嚴重不良反應

摘錄：衛生福利部食品藥物管理署

壹、TFDA 接獲 colchicine 不良反應通報

Colchicine 經由抑制 β -微管蛋白 (β -tubulin) 聚合成微管 (microtubules)，進而干擾嗜中性白血球 (neutrophils) 移行至發炎部位，減少吞噬作用，具抗發炎作用。臨床用於急性痛風發作之緩解及預防。

我國全國藥物不良反應通報中心，接獲數例嚴重腎功能不全病人疑似使用 colchicine 導致全血球減少、橫紋肌溶解及神經病變等嚴重不良反應通報案例，其中包含死亡及危及生命之案例。查部分案例係因併用肝臟代謝的強效 CYP3A4 抑制劑如 clarithromycin，或 p-glycoprotein 抑制劑如 amiodarone 等藥品而產生交互作用，而導致 colchicine 毒性反應。

貳、醫療人員及病人應注意事項

對於腎功能不全病人使用 colchicine，可能導致嚴重不良反應，如全血球減少、橫紋肌溶解及神經病變等，又國內曾接獲因而導致死亡或危及生命之通報案例，故應視其用藥目的（預防或治療痛風發作），依腎功能調整劑量或調整重複療程之次數與間隔，並進行密切監測。

而嚴重肝功能不全病人，亦應視其用藥目的（預防或治療痛風發作），考量調低劑量、重複療程次數或考慮其他替代療法。輕至中度肝功能不全病人雖無需調整劑量，但應審慎投與，並密切監控用藥期間之不良反應情形。若使用 colchicine 前 14 天內曾使用強效、中效 CYP3A4 抑制劑或 p-glycoprotein 抑制劑，亦需調整 colchicine 之使用劑量。另外，考量兒童及青少年療效及安全性尚未建立，故不建議使用。

當病人正在使用 colchicine，或即將合併使用其他治療藥物時，應主動告知處方醫師。病人於用藥期間出現嚴重噁心、嘔吐、腹痛、腹瀉，或肌肉疼痛、無力、麻木感、血尿、少尿，或感染增加等症狀，應儘速就醫；若有任何其他不適症狀，亦應諮詢醫療人員。

參、院內品項

| 處置代碼 | 商品名 | 成分 |
|--------|-----------------------------------|------------|
| OCOLC1 | Colchicine tab 0.5mg/秋水仙鹼片 0.5 公絲 | Colchicine |

肆、資料來源

1. 食品藥物管理署：Colchicine 成分藥品安全資訊風險溝通表。Available at <https://www.fda.gov.tw/TC/siteList.aspx?sid=1571&pn=2> Accessed 01/2021.